

**Latvijā biežāk sastopamo audzēju
primārā un metastāžu terapija**

Krūts vēzis (C50)

ALGORITMI

Autori: Asoc. prof. Dace Baltiņa,

Dr. Aija Geriņa - Bērziņa,

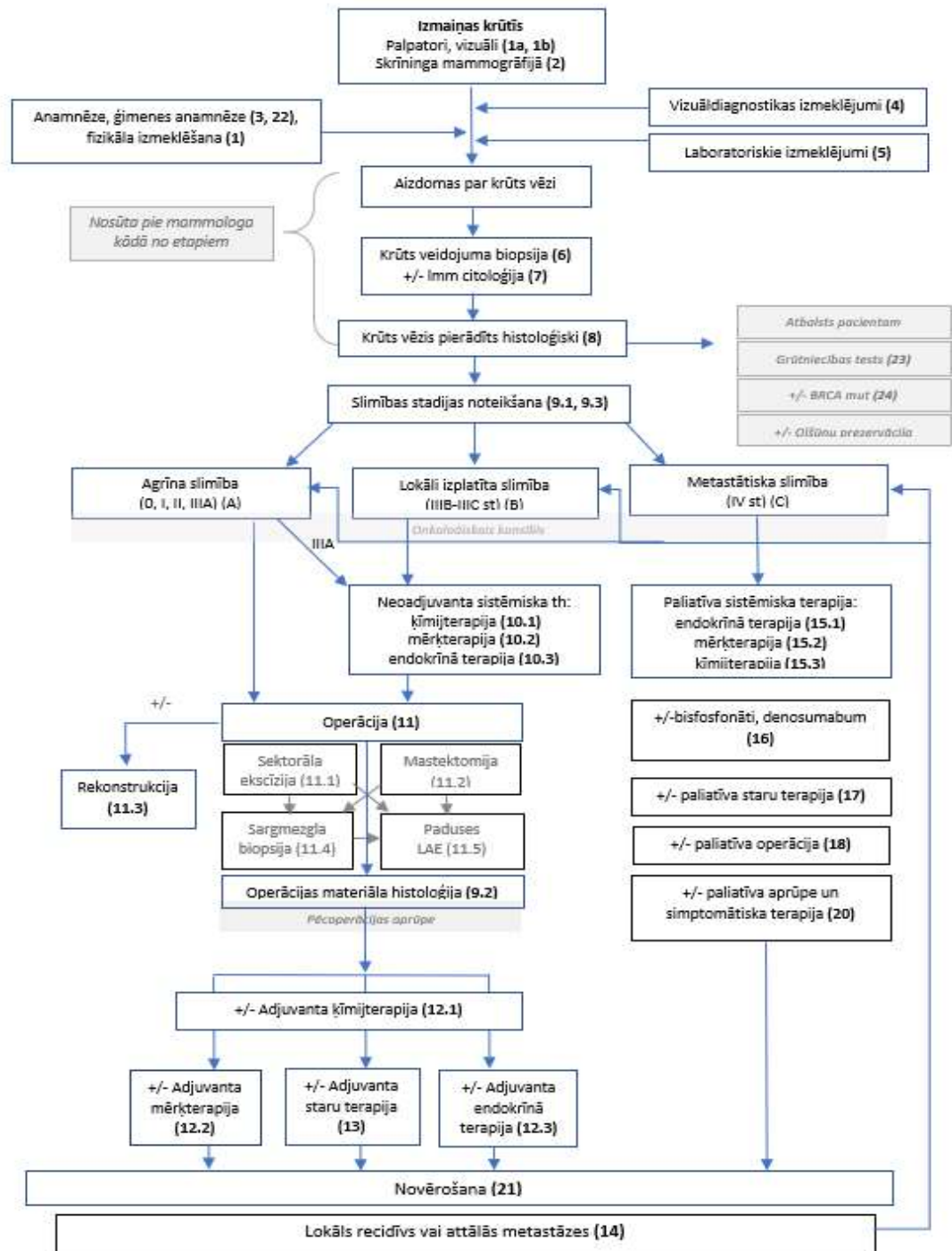
Asoc. prof. Haralds Plaudis,

Dr. Ilze Hāznere,

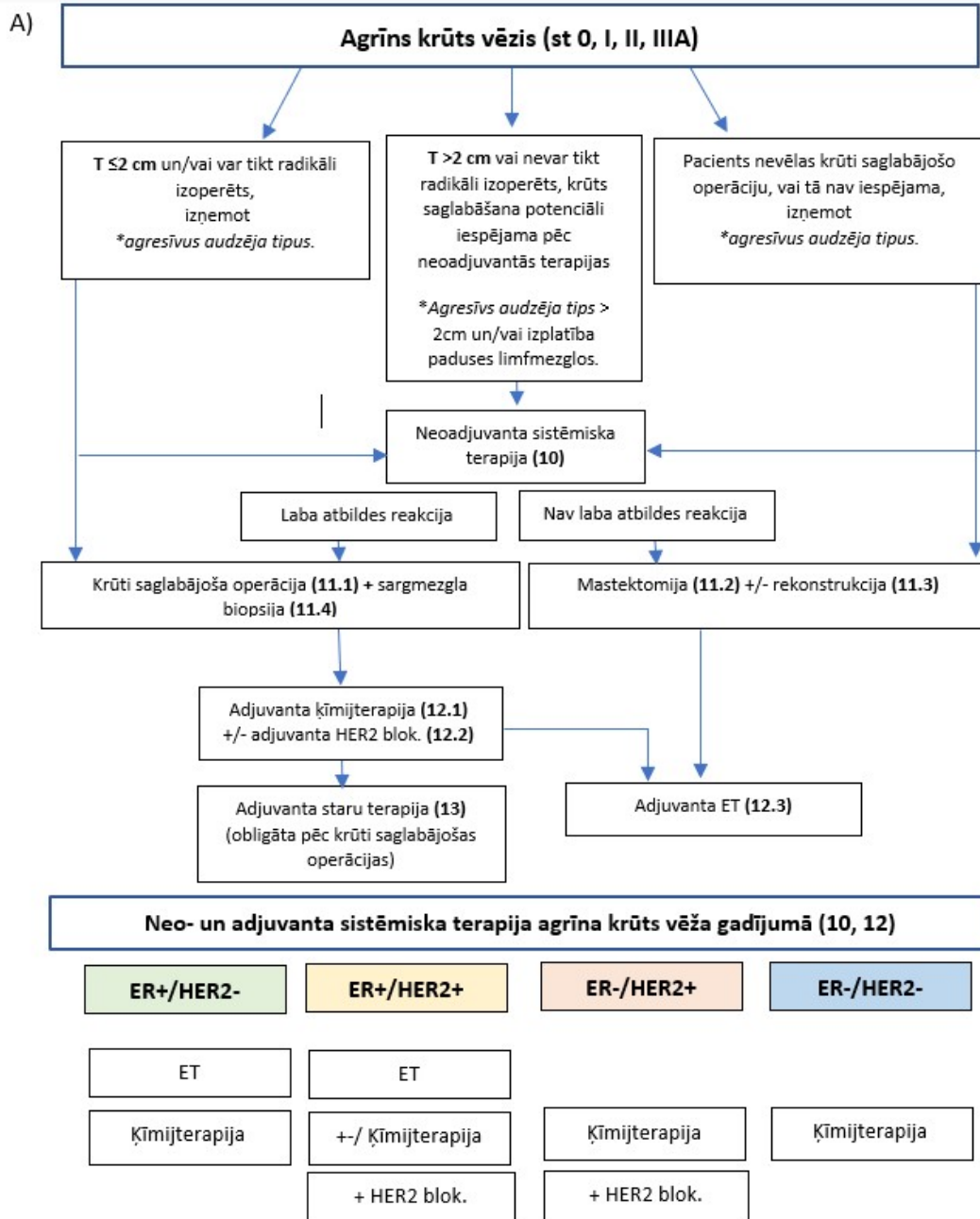
Dr. Dace Bogorada - Saukuma

Krūts vēža diagnostika, klasifikācija un terapijas principi

KRŪTS VĒZIS C50.



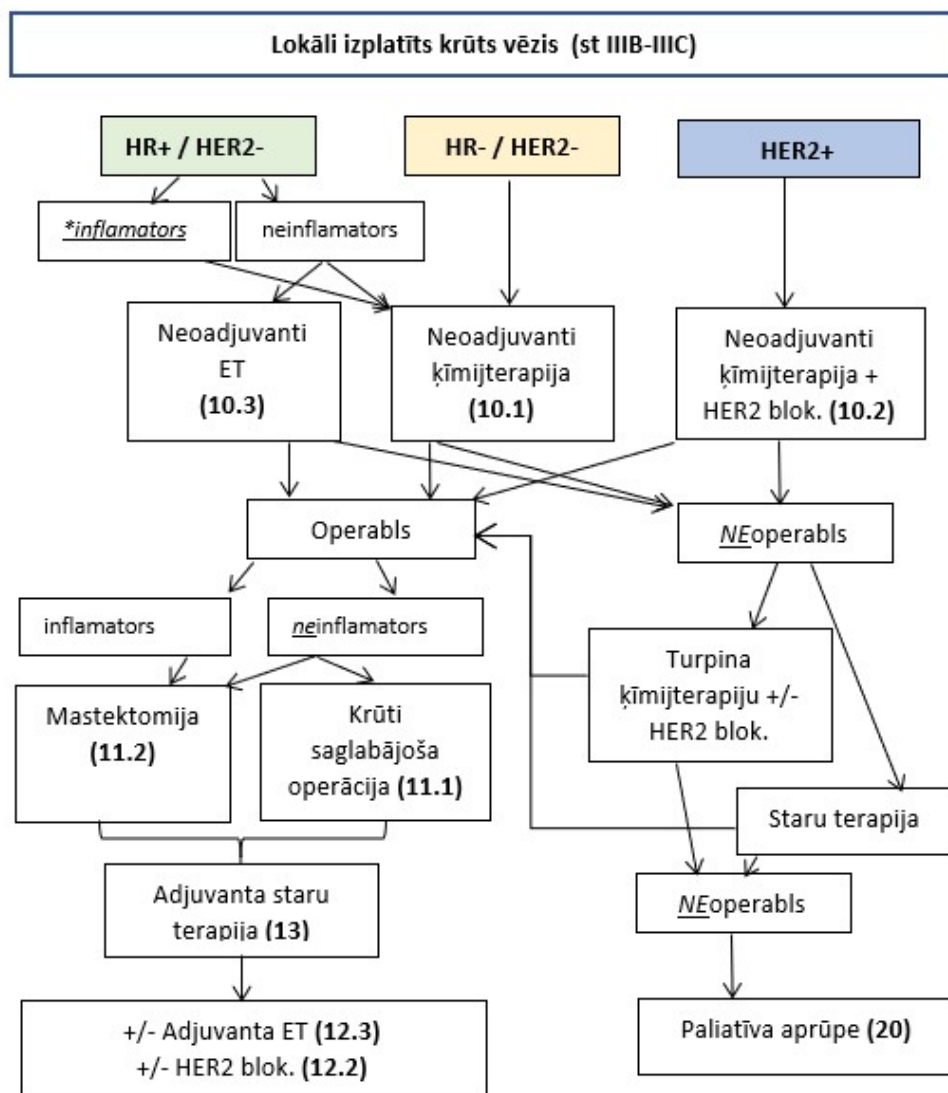
Agrīna krūts vēža terapija



*Agresīvs audzēja tips ir trīskārši negatīvs vai HER2 receptoru pozitīvs krūts vēzis;
 T – audzēja lielums, tumora lielums cm; HER2 blok. – HER2 receptoru blokējoša mērķterapija; ET – endokrīnā terapija

Lokālizplatīta krūts vēža terapija

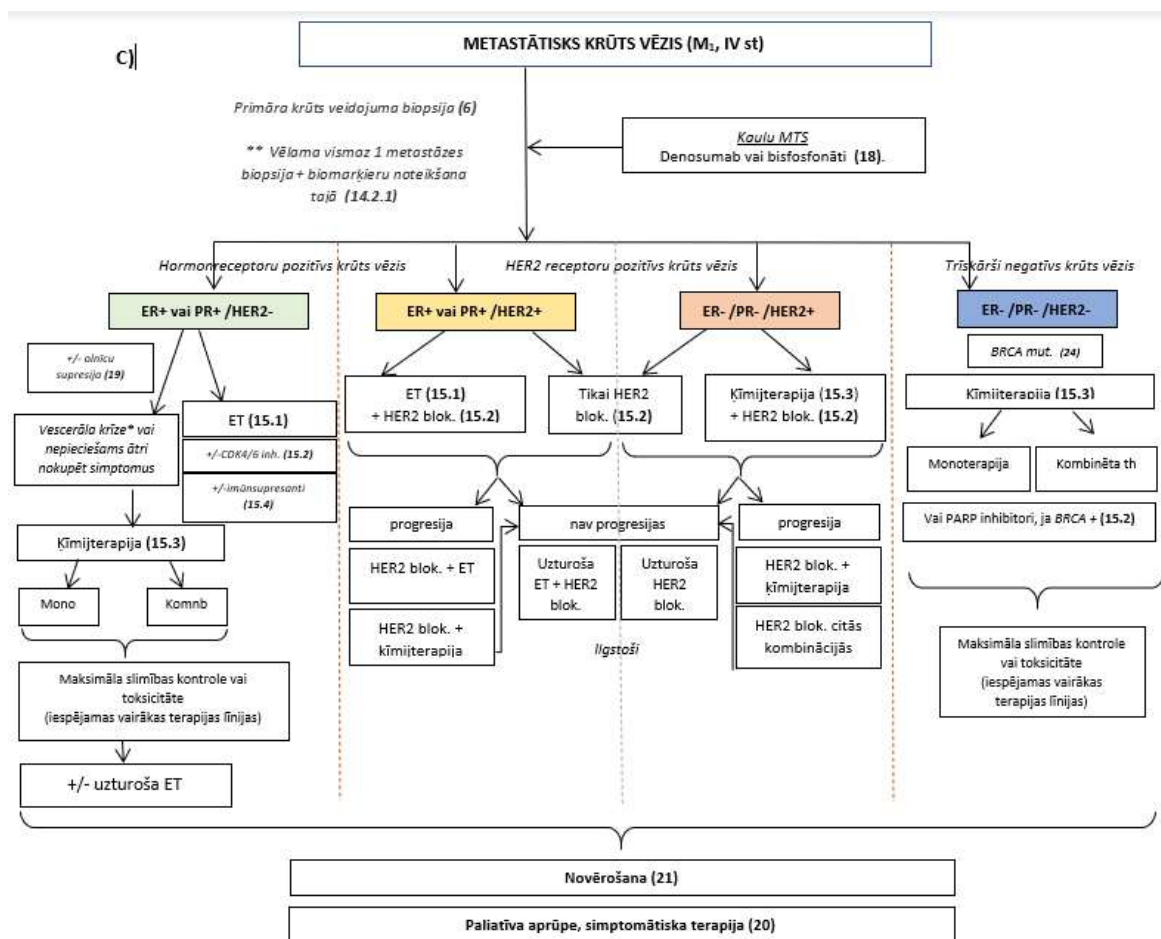
B)



ET – endokrīnā terapija; HER2 blok. – HER2 receptoru blokatori;

**Inflammatory breast cancer consists of 1-5% of all breast cancers. It is distinguished from classical breast cancer by the fact that no symptoms prevail except for a lump – breast swelling, redness, and like “orange peel”. Patients may not feel any pain. This breast cancer type is more common in younger women (<40 years), and it is a very aggressive (progresses in weeks/months), early metastasizing. At the time of diagnosis, inflammatory breast cancer is usually in stage III or IV. Inflammatory breast cancer treatment starts with preoperative systemic*

Metastātiska krūts vēža terapija



ET – endokrīnā terapija; HER2 blok. – HER2 receptoru blokatori; CDK4/6 inh. – CDK4/6 receptoru inhibitori;

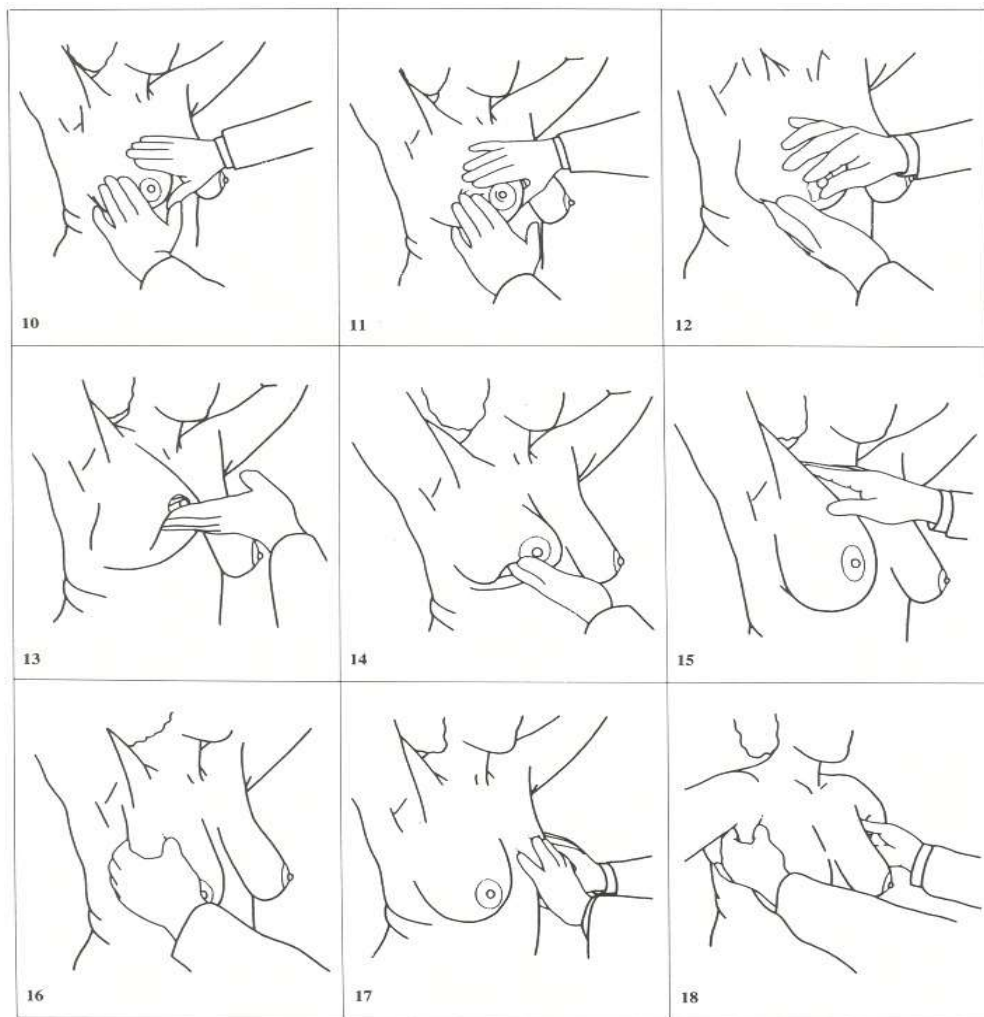
*Viscerāla krīze – ir stāvoklis, kad onkoloģiskam slimniekam attīstās smaga orgānu disfunkcija klīniski, laboratoriski, kas saistīta ir strauja slimības progresija. Šādā situācijā ir nepieciešams uzsākt nekavējoties maksimāli efektīvu (agresīvu) terapiju, kas kavēs slimības attīstību. Ja terapiju neuzsāk laicīgi, attīstās smaga orgānu disfunkcija un pacienta stāvokļa deteriotācija.

**Oligometastātiskas slimības gadījumā (līdz 5 operablām metastāzēm) ir iespējama terapijas taktika ar visu metastāžu lokālo terapiju līdz pilnīgai redzamās slimības eliminācijai. To izlemj individuāli onkokonsilijā.

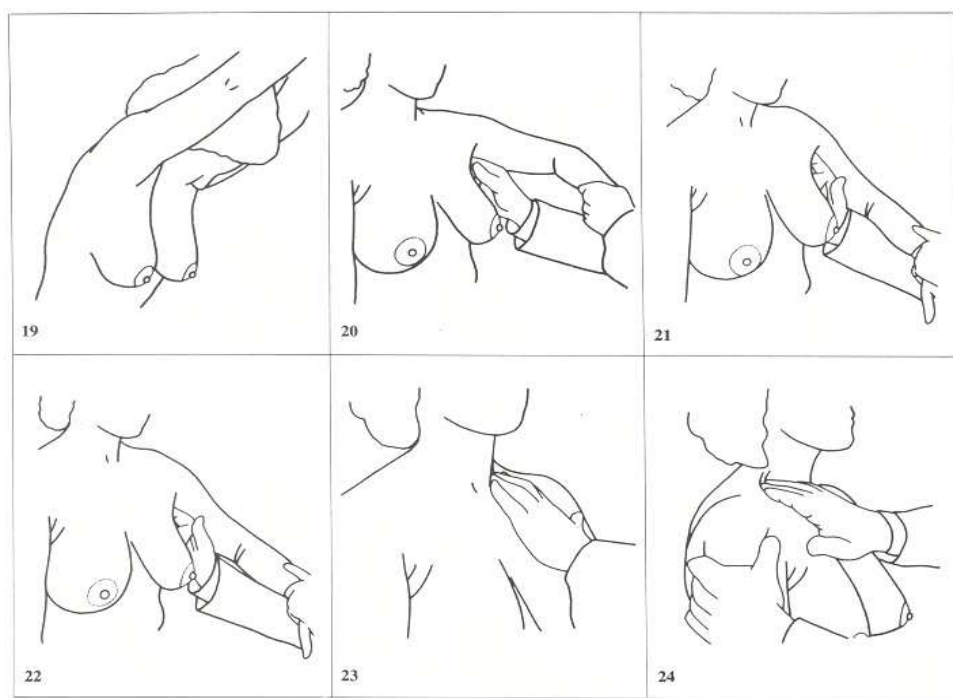
1 Krūts veidojumu var sataustīt pats pacients (sieviete, vīrietis (!)), vai arī ārsts fizikālās izmeklēšanas laikā.

a) **Krūšu pašizmeklēšana** ir jāveic visām sievietēm reproduktīvā vecumā 1x mēnesī, iztaustot abus krūts dziedzerus visos četros kvadrantos. Informāciju par krūšu pašizmeklēšanu var atrast Latvijas informatīvajā portālā par onkoloģiju <https://onko.lv/lv/kruts-vezis/diagnostika/izmeklesanas-metodes.html>.

b) **Krūšu dziedzeru inspekcija un palpācija**, ko veic ārsts kā fizikālās izmeklēšanas daļu, obligāti tiek veikta abiem krūts dziedzeriem visos četros krūšu dziedzeru kvadrantos (skat. pielikumā attēlus). Palpācija laikā obligāti ir jāizmeklē arī krūts dziedzeru reģionālie limfmezgli – abu pušu padušu, supraklavikulārie un infraklavikulārie limfmezgli. Patoloģiski izdalījumi no krūtsgaliem, izmainīta āda virs krūšu dziedzeriem, asimetrija, ievilkts krūtsgals – tie var būt krūšu vēža simptomi, tāpēc šādām izmaiņām ir jāpievērš uzmanība.



B



C

Adaptēts no: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201/>

2 Skrīninga mammogrāfija Latvijā tiek veikta sievietēm no 50 līdz 69 gadiem. Reizi divos gados tiek izsūtīta uzaicinājuma vēstule, aicinot veikt valsts apmaksātu krūts vēža profilaktisko pārbaudi. Vēstule tiek izsūtīta uz sievietes deklarēto dzīvesvietas adresi, tā ir derīga divus gadus līdz nākamās uzaicinājuma vēstules saņemšanas brīdim un kalpo kā ārsta nosūtījums pārbaudes veikšanai. Izmeklējuma slēdzienā speciālists norāda krūšu izmaiņu pakāpi. Ja tā ir R3-R5, nepieciešami papildus izmeklējumi (USG +/- biopsija +/- MRI), lai apstiprinātu/izslēgtu ļaundabīgas pārmaiņas krūšu dziedzeros. Mammogrāfijas rezultātu interpretācija (slēdziena interpretācija ir minēta mammogrāfijas slēdziena izdrukā, ko izsniedz katrai sievietei uz rokas):

- R0 Rezultāts nav interpretējams
- R1 Norma; turpina piedalīties organizētajā skrīningā ik pēc 2 gadiem
- R2 Tipiski labdabīgas pazīmes; turpina piedalīties organizētajā skrīningā ik pēc 2 gadiem
- **R3 Drīzāk labdabīgas pazīmes; var būt nepieciešama papildus izmeklēšana**
- **R4 Aizdomīga pazīmes; indicēta biopsija**
- **R5 Pārliecinošas ļaundabīguma pazīmes; indicēta biopsija vai operācija**

<http://www.ginasoc.lv/uploads/content/wp-content/uploads/baltina.pdf>

<https://www.eveseliba.gov.lv/sakums/informativie-raksti/slimibas-un-to-profilakses/audzeji/svar%C4%ABg%C4%81kais-kas-j%C4%81zina-par-valsts-apmaks%C4%81tu-v%C4%93%C5%BEa-skr%C4%ABningu>

3 Anamnēze

- Ģimenes onkoloģiskā anamnēze – mērķtiecīgi jājautā pacientei par krūts, olnīcu vēža gadījumiem ģimenē vairākās paaudzēs, par citām onkoloģiskās slimībām ģimenē. Ja ģimenē ir izsekojami vairāki krūts vēža un/vai olnīcu vēža gadījumi, tad tiek apsvērta ģenētisko mutāciju noteikšana. Krūts vēža gadījumā Latvijā nosaka BRCA1 gēna mutācijas pacienta asinīs (skat. BRCA mutāciju tests).
- Pacientes onkoloģiskā anamnēze – vai iepriekš ir bijušas onkoloģiskas saslimšanas un kāda bija saņemtā ārstēšana.
- Reproductīvā anamnēze – vai ir regulārs menstruālais cikls, menopauze, premenopauze. Kāda ir grūtniecību un dzemdību anamnēze.
- Medikamentoza anamnēze – vai paciente lieto hormonālo kontracepciju (Hormonaizvietojošā terapijas, HAT). HAT ilgstoša lietošana paaugstina krūts vēža attīstības risku.

4 Vizuāldiagnostikas izmeklējumi primāra krūts audzēja un reģionālas izplatības izvērtējumam:

- **Mammogrāfija (MG).** Rentgenoloģisks izmeklējums, ko vēlams veikt menstruālā cikla 2. nedēļā. MG ar tomosintēzi ir precīzāka metode, kas krūšu dziedzerus izvērtē vairākās plaknēs. Izmeklējumu veic pacientes skrīninga programmas ietvaros, var nozīmēt ģimeens ārsts vai mammologs.
- **Ultrasonogrāfija (USG).** Izmeklējums parasti veicams pēc MG, atradnes precizēšanai, atsevišķos gadījumos aizvieto MG (piem., pacientēm ar krūšu implantiem). Slēdziens tiek klasificēts pēc BIRADS sistēmas, kur BIRADS 1 – pārliecinoši labdabīgas pārmaiņas un BIRADS 5 ir pārliecinoši ļaundabīgas. USG speciālists izmeklējuma laikā var paņemt krūšu dziedzera audu biopsiju, paduses limfmezglu tievās adatas aspirācijas biopsiju (citoloģiju), ja pastāv aizdomas par malignitāti. Uz izmeklējumu var nosūtīt gan ģimenes ārsts, gan mammologs.
- **Magnētiska rezonanse (MR)** tiek veikta atsevišķos gadījumos kā papildus izmeklējums un biežāk tiek veikta jau tad, kad krūts vēža diagnoze apstiprināta histoloģiski. **Indikācijas:** jaunām sievietēm ar blīvu krūšu parenhīmu; ja tiek plānota neoadjuvanta terapija; ja

mammogrāfijas un ultrasonogrāfijas atradne nav pietiekami precīza; ja audzējs ir multifokāls; ja biopsijas atradne neatbilst klīniskiem datiem. Izmeklējumu nozīmē mammologs (ķirurgs, kas specializējas krūšu slimībās). Krūšu dziedzeru magnētiska rezonanse tiek veikta specializētos cenros, kur strādā radiologi ar specializāciju krūšu dziedzeru patoloģijā (P. Stradiņa KUS, RAKUS LOC, ARS).

⑤ **Laboratoriskie izmeklējumi** tiek veikti, lai izvērtētu vispārējo pacientes stāvokli un prognozēt iespējamu slimības izplatību. Izmeklējumus var nozīmēt ģimenes ārsts un parametru panelis var būt dažāds atkarībā no tā, vai ir aizdomas par attālām metastāzēm.

- Pilna asins aina
- Asiņu bioķīmija – nieru un aknu funkcijas rādītāji, sārmainā fosfatāze (paaugstināti rādītāji norāda uz iespējamām kaulu metastāzēm).

⑥ **Krūts dziedzera biopsija.**

- a. Parasti tiek veikta **Core**, jeb audzēja “serdes” biopsija USG kontrolē ar speciālu adatu. To dara mammologs vai diagnostiskais radiologs ar specializāciju krūts ultrasonogrāfijā un biopsijā. Ja patoloģija ir saskatāma tikai MG, **Core** biopsiju veic MG kontrolē. Procedūru veic lokālā zemādas infiltrācijas anestēzijā ar S. Lidocaini. Parasti pēc procedūras nozīmīgas komplikācijas nav. Visbiežāk veidojas hematoma un zilums punkcijas vietā, var būt sāpes.
- b. **Vakuumbiopsija** – Latvijā šī krūts audu biopsijas metode netiek apmaksāta no valsts līdzekļiem, bet ir pieejama atsevišķās klīnikās. Vakuumbiopsiju veic MG vai MR kontrolē. Vakuums, kas tiek nodrošināts biopsijas laikā, neļauj punkcijas vietā izveidoties saasiņojumam.
- c. **Ekscīzijas biopsija** – tiek veikta ļoti reti, ja nav iespējama veidojuma biopsija ar citām metodēm. Šajā gadījumā procedūra tiek veikta operāciju zālē (vispārējā vai, retāk, lokālā anestēzijā) un tiek rezecēts aizdomīgs veidojums.

⑦ Reģionālo (paduses, infraklavikulāro, suspraklavikulāro) **limfmezglu tievās adata aspirācijas** (*fine-needle-aspiration, FNA*) **citoloģiskā izmeklēšana** tiek veikta, ja vizuāldiagnostiskos izmeklējumos vai palpatori rodas aizdomas par audzēja izplatību reģionālos (paduses, infraklavikulāros, supraklavikulāros) limfmezglos. Procedūru veic lokālā infiltrācijas anestēzijā ar S. Lidocaini. Parasti šo procedūru veic mammologs. Iegūto materiālu izmeklē citoloģijas laboratorijā slēdzienā atzīmējot, vai paraugā ir atrastas ļaundabīgas šūnas. Ja ir vairāki

aizdomīgi limfmezgli, tad citoloģijas materiālu paņem no vairākiem, īpaši, ja tie atrodas dažādās limfmezglu grupās un pusēs.

8 Krūts audzēja biopsijas paraugā obligāti tiek noteikti sekojoši biomarkieri ar mērķi noteikt slimības prognozi un terapijas taktiku:

8.1 Hormonreceptoru (HR) ekspresija – imūnhistoķīmiski (IHĶ) nosaka estrogēnu (ER) un progesteronu (PR) receptoru ekspresiju audzēja šūnās. Ja audzējs ir hormonreceptoru pozitīvs, pacientēm tiek piedāvāta endokrīnā terapija. Šīs terapijas rezultātā hormonreceptori netiek stimulēti un tiek apturēta ļaundabīgo šūnu proliferācija.

Receptori	IHĶ iekrāsojas	Slēdziens
Estrogēna	< 1% 1-10% >10%	negatīvs vāji pozitīvs pozitīvs
Progesterona	<1% >1%	negatīvs pozitīvs

8.2 HER2 (*Human epidermal receptor 2*) receptoru ekspresija – nosaka audzēja biopsijas paraugā ar IHĶ metodi. Atsevišķos gadījumos nepieciešams apstiprinošais tests (*in situ* hibridizācija; *ISH*, skat. tabulu). Ja audzējs ir HER2 receptorus pārliecinoši ekspresējošs, tad pacientiem terapijā lieto mērķpreparātus, medikamentus, kas šos receptorus bloķē.

8.3 Ki-67 marķieri nosaka arī ar IHĶ metodi. Tas parāda, cik intensīvi audzēja šūnas dalās. Ja Ki-67 ir iekrāsojies < 10% (zems) parauga, audzējs uzskatāms par mazāk agresīvu. Ki-67 10-20% ir vidēji augsts un Ki-67 > 30% ir pārliecinoši augsts un raksturo agresīvus audzējus.

Visus augstāk minētos biomarkierus parasti nosaka krūts audzēja biopsijas paraugā un operācijas materiālā neatkārtoti. Atbilstoši iepriekš minēto biomarkieru rezultātiem, krūts ļaundabīgus audzējus iedala četros apakštipos (skat. tabulu). Luminālam A tipam ir vislabākā prognoze, savukārt, trīskārši negatīvam krūts vēzim ir sliktāki prognostiskie izārstēšanās un dzīvildzes rādītāji. Arī terapijas taktika atšķiras atkarībā no krūts vēža apakštipa.

	ER	PR	HER2	Ki67
Lumināls A	+	+	-	Zems
Lumināls B	+	+ / -	+ / -	Augsts
HER2 pozitīvs	-	-	+	Jebkurš
Trīskārši negatīvs	-	-	-	Parasti augsts

Avots: *Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines* Published in 2019 – *Ann Oncol* (2019); 30: 1194-1220.

8.4 Tāpat, krūts audu biopsijas un operācijas materiāla histoloģijā nosaka tādus audzēja parametrus kā **Grade** (G, diferenciācijas pakāpe), kur Grade 1 – ir vislabāk diferencēts audzējs (labāka prognoze), Grade 2 – vidēji un Grade 3 – vāji diferencēts audzējs (sliktāka prognoze).

8.5 Nosaka arī audzēja **histoloģisko tipu** (pēc aktuālās WHO klasifikācijas). Visbiežākā ir sastopama duktālā karcinoma (75%), tai seko lobulāra (15%) un citi tipi (medullāra, papilāra, mucinoza, citi ~5%). Audzēja histoloģiskam tipam ir prognostiska nozīme.

9 Krūts vēža stadiju nosaka atbilstoši TNM klasifikācijai, pēc tam nosaka stadiju no 0 līdz IV balstoties uz *AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8. izdevumu*.

9.1 Pirms operācijas nosaka klīnisko krūts vēža stadiju.

- **T (tumor) un N (node)** stadiju noteikšanai izmanto krūšu dziedzeru MG, USG, MR krūtīm, krūts veidojuma biopsiju, reģionālo limfmezglu aspirācijas biopsiju (citologiju).
- Lai izslēgtu/apstiprinātu attālās **metastāzes (M, MTS)**, ir jāveic papildus izmeklējumi – krūškurvja un vēdera dobuma CT, kaulu scintigrāfija. Muguras smadzeņu vai galvas smadzeņu MRI ar kontrastvielu veic pie aizdomām par metastāzēm CNS. Šodien MTS izslēgšanai izmanto arī PETCT izmeklējumu, kas apvieno anatomisku izmeklējumu (zemo devu CT) un funkcionālo izmeklējumu (FDG PET, pozitronu emisijas tomogrāfija), kas parāda ne tikai audzēja lokalizāciju, bet arī izvērtē izmainīto audu metabolisku aktivitāti. Šī aktivitāte ļaundabīgiem audzējiem ir parasti paaugstināta. PETCT var veikt gan aizvietojošā standarta izmeklējumus, gan precizējot atradni, ja tā ir neskaidra. Izmeklējumus metastātiskas slimības izslēgšanai nozīmē mammologs vai onkologs-ķīmijterapeits.
- Metastātiska slimība reti norit asimptomātiski, tāpēc ir noteiktas **indikācijas attālo metastāžu izslēgšanai:**

- klīniski uz malignitāti aizdomīgi (suspekti) reģionālie limfmezgli (N+);
- primārs audzējs > 5cm (T3);
- agresīvs audzēja histoloģiskais tips;
- asins analīzes vai simptomi norāda uz iespējamu metastātisku slimību (paaugstināta sārmaina fosfatāze vai aknu funkcijas rādītāji, sāpe, galvas reiboņi u.c.).
- Plaušu rentgenu, vēdera dobuma USG, mazā iegurņa USG, kaulu rentgenu metastātiskas slimības izslēgšanai var nozīmēt primārās aprūpes speciālists pie attiecīgām aizdomām, bet kaulu scintigrāfiju, PET/CT un MR izmeklējumus var nozīmēt tikai mammologs vai onkologs – ķīmijterapeits.

9.2 Pēc operācijas veic operācijas materiāla pathistoloģisku izmeklēšanu un patoloģiskas slimības stadijas noteikšanu (**pTNM**). Ja paciente pirms operācijas ir saņēmusi sistēmisku terapiju, operācijas materiālā nosaka audzēja atbildes reakciju uz terapiju (**patoloģiska remisija**, jeb “pathologic response”), ko patologs operācijas materiālā novērtē visbiežāk pēc *Miller-Payne* skalas no 1 (nav audzēja atbildes uz terapiju) caur 3 (daļēja patoloģiska remisija; *pPR – pathologic partial response*, par 30-90% samazinājās audzēja šūnu daudzums), līdz 5 (pilna patoloģiska remisija; *pCR – pathologic complete response*, jeb audzēja šūnas operācijas materiālā nav atrastas). Pilna patoloģiska remisija nozīmē labu reakciju uz pirmsoperācijas terapiju un labāku izārstēšanās prognozi. Gadījumos, ja pirms operācijas bija saņemta terapija patoloģisku slimības stadiju apzīme kā **ypTNM**. Operācijas materiāla histoloģijā obligāti tiek aprakstīts audzēja lielums (T stadija), histoloģisks tips, diferenciācijas pakāpe (**Grade**), limfovaskulāra un perineirālā invāzija (**L, V, Pn**), **rezekcijas līnijas** (R0-tīras, R1-rezekcijas līnijā ir ļaundabīgas šūnas), izdala un izmeklē mikroskopiski visus limfmezglus (**pN stadija**). Atsevišķos gadījumos operācijas materiālā atkārtoti arī audzēja biomarkieru imūnhistoķīmisku noteikšanu (ER, PR, HER2 ekspresija, Ki67).

9.3 TNM kladifikācija un stadijas.

Tumors	
Tx	Nevar izteikties par primāru tumoru
T0	Nav datu par primāru tumoru
Tis	Duktālā carcinoma “ <i>in situ</i> ” (DCIS), jeb neinvazīva. Te arī ietilpst krūts gala Pedžeta slimība.
T1	≤ 20 mm

	T1mi ≤ 1mm; T1a 1-5mm, T1b 5-10mm; T1c 10-20mm
T2	>20 mm ≤ 50 mm
T3	>50 mm
T4	Cauraug krūškurvja sienu vai ādu. T4a invāzija krūškurvja sienā; T4b ādas izčūlojums/eritēma/tūska (neinflamators); T4c = T4a + T4b pazīmes; T4d inflamators vēzis*

***Inflamators krūts vēzis** sastāda 1-5% visu krūts vēžu. Atšķiras no klasiska krūts vēža ar to, ka no simptomiem prevalē iekaisuma aina – krūts pietūkums, apsārtums, āda kā “apelsīna miza”. Pacienti var nejūt un nepalpēt veidojumu. Šis krūts vēža paveids biežāk attīstās jaunām sievietēm (<40 g.v.), ir pēc gaitas ļoti agresīvs (progresē nedēļu/mēnešu laikā), ātri metastazē. Diagnozes brīdī inflamators vēzis obligāti ir III vai IV stadijā. Var tikt sajaukts ar labdabīgu krūts iekaisumu (mastītu). Inflamatoram vēzim terapiju uzsāk ar pirmsoperācijs sistēmisku terapiju.

Limfmezgli** (Klīniskis N)	
cNx*	Nevar izmeklēt limfmezglus
cN0	Nav datu par limfmezglu iesaisti
cN1	MTS ipsilaterālos I un II grupas paduses lmm, lmm nav fiksēti
cN2	MTS ipsilaterālos I un II grupas paduses lmm, kas ir fiksēti (cN2a) vai ipsilaterālos intermammāros lmm (cN2b)
cN3	MTS ipsilaterālos infraklavikulāros (III gr) (cN3a); ipsilaterālos paduses un intermammāros lmm (cN3b); ipsilaterālos supraklavikulāros lmm (cN3c)

Limfmezgli (Patoloģiskis N (oper. mat.))	
pNx*	Nevar izmeklēt limfmezglus
pN0	Nav datu par limfmezglu iesaisti
pN1	MTS 1-3 paduses lmm (pN1a) vai intermammāros lmm, kas bija klīniski negatīvi (pN1b), vai abi kopā (pN1c); pN1mi = ja katra MTS ir 0.2-2mm liela
pN2	MTS 4-9 paduses lmm (pN2a) vai intermammāros lmm, kas bija klīniski pozitīvi (pN2b)

pN3	MTS 10+ paduses lmm vai infraklavikulāros lmm (pN3a); pN1a vai pN2a kopā ar pN2b (pN3b); pN2a + pN1b (pN3b); MTS supraklavikulāros lmm (pN3c)
-----	---

**cNx un pNx piemēro, ja pacientei iepriekš veikta limfadenektomija un nav reģionālo limfmezglu vai arī operācijas laikā netika veikta reģionālo limfmezglu ekscīzija.*

***Klīnisko N stadiju nosaka ar vizuāldiagnostikas metodēm, palpatori un ar limfmezglu aspirācijas citoloģiju (FNA), retos gadījumos ekscīzijas biopsiju.*

Metastāzes (MTS)	
M0	Nav datu par MTS
M1	cM1 – MTS noteiktas klīniski, radioloģiski pM1 – MTS noteiktas gistoloģiski

Stadija			
0	T _{is}	N ₀	M ₀
IA	T ₁	N ₀	M ₀
IB	T ₀	N _{1mi}	M ₀
	T ₁	N _{1mi}	M ₀
II A	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
II B	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀

Stadija			
IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
IIIB	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀

IIIC	T ₄	N ₂	M ₀
	T _{visi}	N ₃	M ₀
IV	T _{visi}	N _{visi}	M ₁

10 Neoadjuvanta (pirmsoperācijas) sistēmiska terapija

Neoadjuvanta sistēmiska terapija tiek veikta ar citotoksiskiem, mērķterapijas vai, retāk, endokrīnās terapijas preparātiem pirms potenciālas audzēju likvidējošas operācijas, retāk staru terapijas. Terapiju nozīmē un uzrauga onkologs-ķīmijterapeits. Neoadjuvantu sistēmisku terapiju izvēlas pacientiem ar: krūts vēža inflamatoro formu; ja audzēju sākotnēji nevar radikāli (totāli) izoperēt dēļ tā lokālas vai reģionālas izplatības, t.i. IIIA (izņemot T3N1M0), IIIB, IIIC stadija; pacients vēlas krūti saglabājošo operāciju, bet sākotnēji audzēja izmēri tādu operāciju nepieļauj. Neoadjuvanta terapija ir jāuzsāk 2-4 nedēļas pēc krūts vēža diagnozes apstiprinājuma.

10.1 Neoadjuvantai ķīmijterapijai lieto citotoksiskus preparātus no antraciklīnu, alkilējošu un taksānu grupām, ievadot tos intravenozi. Intervāls starp kursiem (ievades reizēm) ir no 1 līdz 3 nedēļām. Ķīmijterapijas preparāti var izraisīt dažādus blakusefektus – alopēciju, neiropātiskas sūdzības, ādas un nagu izmaiņas, mielosupresiju, t. sk. febrīlu neitropēniju, kardiotoksicitāti. Pirms katras ķīmijterapijas ievades reizes pacientiem pārbauda asins analīzes – asins ainu un bioķīmiju, vai visas asins šūnas ir atjaunojušās pēc iepriekšējā kursa, vai ir normāla aknu un nieru funkcija. Ir svarīgi laicīgi pamanīt un novērst, vai maizināt ķīmijterapijas radītos blakusefektus. Tāpēc pacienti pirms ķīmijterapijas uzsākšanas tiek informēti par iespējamām blakusefektu un rīcību, ja tādi rodas. Pacienti ķīmijterapijas laikā ir stingrā ķīmijterapeita uzraudzībā, tomēr ir būtiski, lai arī ģimenes ārsts spētu blakusefektus laicīgi pamanīt un nepieciešamības gadījumā palīdzēt pacientam.

10.2 Gadījumā, ja audzējs ir HER2 receptorus ekspresējošs, šos receptorus audzēja šūnās var bloķēt ar mērķpreparātiem – Trastuzumabum (@Herceptin) +/- Pertuzumabum (@Perjeta), ievadot tos intravenozi vai zemādā. Pirms šīs grupas medikamentu nozīmēšanas ārsts obligāti izvērtē ar EHOKG palīdzību pacienta sirds funkcionālo stāvokli, jo medikaments ir kardiotoxisks. Kardiotoksicitāte pieaug, ja HER2 blokatorus lieto kopā ar antraciklīnu grupas ķīmijpreparātiem. Ja rodas sirds mazspējas simptomi, HER2 blokatoru terapiju ārstējošais ķīmijterapeits var atcelt. Mērķterapija ar HER2 blokatoriem, kas tika uzsākta (ar vai bez citotoksiskas ķīmijterapijas) preoperatīvi, tiek turpināta līdz 1 gada kursam. Terapiju uzsāk ar

pirmo piesātinošo devu, turpina ar uzturošām devām, parasti ik 3 nedēļu režīmā. Līdzīgi kā citotoksiskās ķīmijterapijas laikā, pirms katras ievades reizes tiek veiktas asins analīzes – pilna asins aina un bioķīmija.

10.3 Reti, bet nozīmē arī pirmsoperācijas endokrīno terapiju estrogēna un progesterona receptorus ekspresējošu (hormonpozitīvo) audzēju gadījumā.

Neoadjuvanta terapija ilgst ~3-6 mēnešus, bet ilgums var atšķirties atkarībā no terapijas panesamības un slimības dinamikas. Pacienti saņem terapiju (terapijas kursus) dienas stacionārā vai stacionārā ar noteiktu laika intervālu atkarībā no medikamentiem. Visbiežāk intervāli ir no ik nedēļas līdz ik 3 nedēļas. Intravenozo infūziju nodrošināšanai dažreiz pacientiem ievieto zemādā porta-katetru, kuru ķirurgs ievieto krūškurvja priekšējās sienas zemādā. Katetra gals tiek ievadīts lielajā vēnā. Porta katetrs pasargā pacientus no perifēro vēnu bojājuma ķīmijterapijas laikā, retāk ir ekstravazācijas epizodes, kā arī to izvēlas ievietot pacientiem ar grūti punktējamām vēnām. Porta katetra nepieciešamību izvērtē atkarībā no pacienta vēnu stāvokļa, plānotas terapijas ilguma.

Pirms terapijas, terapijas laikā un pabeidzot neoadjuvantu terapiju onkologa ķīmijterapeita pienākums katras vizītes laikā ir sekot lokālajam stāvoklim, pēc nepieciešamības nozīmējot papildu izmeklējumus (US, MG, +/- MR), lai pēc iespējas ātrāk atklātu gadījumus, kad sistēmiskā terapija nav efektīva un ir nepieciešams mainīt medikamentus vai taktiku. Neefektīvas neoadjuvantās terapijas gadījumā sasaucams atkārtots multidisciplinārs konsīlijs, lai lemtu par tālāko taktiku (medikamentu maiņa, operācija, staru terapija).

Pirms un pēc neoadjuvantās terapijas beigām obligāti veic vienādus krūšu izmeklējumus (parasti MRI), ar kuru palīdzību izvērtē terapijas efektu un secina par operācijas apjomu.

Ir jāpiebilst, ka pacienta vecums mūsdienās nav ierobežojums intensīvai terapijai taktikai. Priekš senioriem (>65 gadi) ir izstrādātas speciālas vadlīnijas, pēc kurām individuāli tiek piemeklēts ārstēšanas plāns ņemot vērā esošas blakusslimības, veselības stāvokli, paredzamo dzīvildzi (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf).

II Operācija

Atkarībā no audzēja lokālas un reģionālas izplatības, ir iespējami dažādi krūts un reģionālo limfmezglu operāciju veidi. Krūšu operācijas rezultāti ir atkarīgi no pacienta faktoriem – smēķēšana, adipozitāte ir saistīti ar sliktākiem dzīšanas procesiem.

11.1 Krūti saglabājoša operācija, jeb sektorāla ekscīzija, tiek veikta pacientēm ar agrīnu, retāk lokāli izplatītu krūts vēzi. Operācijas laikā izņem audzēju, atstājot pārējo krūts dziedzeri. Operācija tiek veikta vispārējā anestēzijā. Pēc krūts saglabājošas operācijas

11.2 Mastektomija, jeb visas krūts dziedzeru noņemšana, tiek veikta augsta riska krūts audzēju gadījumā vai lielu audzēju gadījumā. Ir krūtsgalu saglabājoša un nesaglabājoša mastektomija. Pēc šādas operācijas vērojama krūšu asimetrija, ko var atrisināt ar rekonstrukciju (skat. tālāk). Pēc mastektomijas krūts āda un paduses rajons bieži paliek nejūtīgs, jutība var atjaunoties daļēji, vai neatjaunoties.

11.2.1 Profilaktisku mastektomiju veic sievietēm ar zināmu *BRCAl* gēna mutāciju, lai samazinātu krūts vēža attīstības risku. Ir zināms, ka sievietēm ar pozitīvu *BRCAl* gēna mutāciju ir līdz 90% risks, ka dzīves laikā attīstīsies krūts vēzis. Profilaktiska mastektomija ir abpusēja, krūtsgalu saglabājoša. Pēc mastektomijas ir iespējama abpusēja krūts dziedzeru rekonstrukcija ar implantiem. Latvijā šādas operācijas tiek veiktas aizvien biežāk, jo plašāk pielieto ģenētisko mutāciju noteikšanu. Profilaktiskas mastektomijas alternatīva ir ikgadējas krūts dziedzeru pārbaudes.

11.3 Krūts dziedzeru rekonstrukcija. Tā ir operācija, kas palīdz mazināt vai pilnībā novērst asimetriju pēc krūts operācijas. Biežāk rekonstrukcijas veic pēc mastektomijas, jo pēc sektorālās rezekcijas asimetrija ir maz pamanāma. Par krūts rekonstrukcijas iespējām pacientus konsultē mammologs un plastikas ķirurgs pirms plānotas operācijas. Pirms operācijas izvēlas arī rekonstrukcijas veidu – implants vai espanders, vai arī tauku transplantācija. Implanša ievietošana var būt tūlītēja operācijas laikā vai atlikta. Visbiežāk atliktu implanša ievietošanu izvēlas, ja operācijas laikā nav iespējams ievietot tādu implanša izmēru, kas būtu simetrisks otrai krūtij. Tādos gadījumos ievieto espanderu, kuru vairāku mēnešu laikā pakāpeniski piepilda ar šķidrumu. Tādā veidā pakāpeniski iesaistās āda, rodas iespēja operētā pusē ievietot lielāku implantu un panākt simetrisku rezultātu. Dažkārt tiek veikta veselās krūts samazinoša operācija vai augmentācija ar implant, ja nepieciešams panākt simetriju vai paciente vēlas palielināt krūšu apjomu. Krūšu rekonstrukcija pagaidām Latvijā netiek apmaksāta no valsts līdzekļiem, tomēr pacientu skaits, kas vēlas rekonstrukciju, arvien pieaug. Krūšu rekonstrukciju var veikt audzēja operācijas laikā, tā ir tūlītēja rekonstrukcija. Var izvēlēties arī novēlotu rekonstrukciju. Relatīvas kontrindikācijas krūšu rekonstrukcijai ir smēķēšana un adipozitāte!

11.4 Sargmezglu biopsija tiek veikta, ja pacientei vizuālgdiagnostikas izmeklējumos nav atrastas pārmaiņas limfmezglos vai arī, ja limfmezgla citoloģijā (FNA) vēža šūnas neatrod. Pirms operācijas veic limfātiskas sistēmas scintigrāfiju ar specifisku radioaktīvu vielu, kas uzskrājas pašos pirmajos limfmezglos, kuri savāc limfu no ļaundabīga krūts dziedzeru audzēja. Šajos “sargājosos limfmezglos” audzējs parasti

izplatās visagrāk. Parasti sargmezglā biopsiju veic vienlaicīgi ar krūts veidojuma rezekciju. Tomēr, ir gadījumi, kad sākotnēji biopsijas materiālā ir labdabīgas pārmaiņas. Tiek veikta tikai veidojuma rezekcija. Ja operācijas materiāla histoloģijā atklāj neinvazīvu (DCIS) vai invazīvu krūts vēzi, pacientiem sargmezglā biopsiju veic pēc jau veiktas sektorālās rezekcijas. Operācijas laikā caur mazu iegriezieni padusē ķirurgs ar speciālo detektoru nosaka šos sargmezglus, jo tie ir uzkrājuši radioaktīvo vielu. Sargmezglus tiek izoperēti un nosūtīti histoloģiskai izmeklēšanai. Ja sargmezglu operācijas materiālā atrod ļaundabīgas šūnas, tad var izšķirties par nepieciešamību veikt paduses limfadenektomiju (skat.tālāk). Pēc sargmezglu rezekcijas padusē var uzkrāties šķidrums, kurš periodiski ar punkcijas palīdzību ir jāevakuē. To dara mammologs. Ar laiku šķidrums pārstāj uzkrāties.

11.5 Paduses limfadenektomija tiek veikta, kad paduses limfmezglos ir konstatētas ļaundabīgas šūnas citoloģiski un klīniski (T2-3 N1-3 M0 stadijās), un tad, ja pirms preoperatīvās terapijas limfmezglos konstatētas ļaundabīgas šūnas nereaģē uz preoperatīvu ķīmijterapiju. Limfadenektomiju parasti veic vienlaikus ar krūts audzēja operāciju. Atsevišķos gadījumos: neizdevās sargmezglā biopsija; rezecētos sargmezglus ir izteikts metastātisks process; primārs audzējs ir liels ($>T2$); sargmezglus saglabājas ļaundabīgas šūnas pēc preoperatīvas ķīmijterapijas u.c. - paduses limfadenektomiju veic pēc krūts operācijas. To izlemj onkokonsīlijā. Operācijas materiālu nosūta histoloģiskai izmeklēšanai. Paduses limfadenektomija ir operācija, pēc kuras var attīstīties virkne komplikāciju. Galvenā komplikācija ir rokas limfātiska tūska (limfedēma), jo pēc limfadenektomijas iztrūkst limfmezgli, kas savāc limfu no augšējās ekstremitātes. Limfedēmas profilaksei un ārstēšanai pacientiem rekomendē fizioprocedūras un limfātisko drenāžu, kā arī ir jāierobežo rokas noslogojums. Cita komplikācija pēc paduses limfadenektomijas ir šķidruma kolekcija operācijas vietā. Kolekcijas periodiski var būt nepieciešams ar punkcijas palīdzību evakuēt. To dara ķirurgs.

12 Adjuvantā (profilaktiska, pēcoperācijas) sistēmiska terapija

Adjuvanto sistēmisko terapiju nozīmē, lai samazinātu invazīvā krūts vēža recidīva risku un iznīcināt ļaundabīgas šūnas, kuras var palikt organismā pēc operācijas. Šo terapiju var nozīmēt pacientiem ar agrīnu (atsevišķos gadījumos arī neinvazīvu, DCIS) vai lokāli izplatītu krūts vēzi pēc krūts operācijas, kad audzējs ir totāli izoperēts. Par adjuvanto terapiju lemj onkokonsīlijā pēc veiktas operācijas, kad zināms operācijas materiāla patohistoloģiskais slēdziens. Medikamentus izvēlas atkarībā no krūts vēža tipa (hormonreceptoru statuss, HER2 receptoru ekspresija), pacienta vecuma un vispārējā stāvokļa, audzēja lieluma, diferenciācijas pakāpes,

metastātisku reģionālo limfmezgli skaita (stadija pN) kā arī adjuvantās terapijas ieguvumiem attiecībā pret potenciāliem blakusefektiem. Terapiju pacienti saņem ambulatori (tabletes), dienas stacionārā vai stacionāra nodaļā. Uzsākt adjuvanto terapiju ir vēlams 3-6 nedēļas pēc operācijas, vēlāk terapijas efekts mazinās.

12.1. Adjuvantā citotoksiskā ķīmijterapija tiek nozīmēta, kad operācijas brūces ir sadzijušas. Ķīmijterapijas shēmas ir tādas pašas kā neoadjuvantā režīmā. Terapijas nozīmēšanas un uzraudzības principi ir līdzīgi kā neoadjuvantai terapijai. Vadlīnijās rekomendājamās shēmas satur antraciklīnu (Doksorubicīns), alkilējošu (Ciklofosfamīds) un taksānu (piem., Paklitaksels) grupu preparātus, dažreiz citas grupas. Adjuvantās ķīmijterapijas ilgums parasti ir 3-6 mēneši atkarībā no izvēlētajā shēmas. Ja pacientes veselības stāvoklis atļauj, tad atsevišķos gadījumos nozīmē tā saucamo “blīvo devu” jeb “dose-dense” ķīmijterapijas režīmu, kad ķīmijterapijas infūzijas ar standarta intervālu 3 nedēļas tiek ievadītas ik 2 nedēļas. Tādos gadījumos ir lielāks risks uz neitropēniju, tāpēc vienmēr tiek nozīmēta profilakse ar granulocītus stimulējošo faktoru (G-CSF, piem., *S. Filgrasim*), ko paciente dienu pēc ķīmijterapijas saņemšanas ievada zemādā.

12.2. Adjuvantā mērķterapija tiek pielietota pacientiem ar HER2 receptoru pozitīvu krūts audzēju, kura lielums ir ≥ 1 cm. HER2 receptoru blokators Trastuzumabum (@Herceptin) tiek ievadīts monoterapijā, kopā ar adjuvanto citotoksisko ķīmijterapiju vai pēc tās. Terapijas ilgums ir 1 gads.

12.3. Adjuvantā endokrīnā terapija tiek piedāvāta visiem pacientiem ar ER un/vai PR pozitīvu invazīvu krūts vēzi (hormonpozitīvu). Pacientiem ar neinvazīvu ER pozitīvu duktālu karcinomu (DCIS) pēc krūts saglabājošas operācijas, ja netiek veikta apstarošana, ir indicēta endokrīnā terapija. Terapijas ilgums ir parasti ≥ 5 gadi, ja vien neattīstās komplikācijas, kas šo terapiju neļauj turpināt. Ir pierādīts, ka vismaz 5 gadus ilga endokrīnā terapija mazina krūts vēža recidīva risku un pagarina bezrecidīva dzīvildzi. Jaunākie dati liecina, ka endokrīno terapiju varētu būt mērķtiecīgi pagarināt līdz 10 gadiem, bet tam ir zināmi riski saistībā ar osteoporozi un citiem endokrīno preparātu radītiem blakusefektiem. Ja pēc operācijas pacientei tiek nozīmēta arī ķīmijterapija, tad endokrīno terapiju uzsāk pēc ķīmijterapijas pabeigšanas. Endokrīnai terapijai izmanto dažādus preparātus:

- **Tamoksifēns** - iekšķīgi lietojamas tabletes. Medikaments bloķē estrogēna receptorus uz krūts vēža šūnām, ļaundabīgās šūnās netiek stimulēta DNS transkripcija. Tamoksifēnam ir virkne blakusefektu – karstuma viļņi, maksts izdalījumi, kāju/roku tūskas no šķidruma aiztures, samazināts libido, reti slikta dūša, svara zudums, menstruālā cikla nobīde.

Retas, bet ļoti nozīmīgas blakusparādības no Tamoxifen ir dziļo vēnu tromboze (DVT) un plaušu artēriju tromboembolija (PATE), endometrija hiperplāzija un dzemdes karcinoma. Sakarā ar dzemdes vēža risku pacientēm, kas lieto Tamoksifēnu ir obligātas ikgadējas vizītes pie ginekologa ar ginekoloģisko USG.

- **Tamoksifēnu var nozīmēt primārai profilaksei pacientēm ar pārmantotu krūts vēža risku, sekundārai profilaksei pēc krūts vēža operācijas (adjuvanti) un terapeitiskos nolūkos metastātiska krūts vēža gadījumā (paliatīvi). Sievietēm premenopauzē stingri rekomendējams lietot barjerkontracepciju visu Tamoksifēna lietošanas laiku. Krūts vēža pacientēm premenopauzē Tamoksifēns ir izvēles medikaments, ja vien nav kontrindikāciju tā lietošanai.*
- **Aromatāzes inhibitori (AI)** – anastrozols, letrozols vai eksamestāns. Šīs grupas preparāti darbojas bloķējot aromatāzi, fermentu, kas ir nepieciešams estrogēnu (estrone, estradiola) sintēzei. Visi šīs grupas preparāti ir tablešu formā un darbojas līdzīgi, kā arī tiem ir līdzīgs blakusefektu panelis – karstuma viļņi, locītavu/muskuļu sāpes, diskomforts vēderā, nogurums, depresija, slikta dūša, perifērā tūska, osteoporoze. Postmenopauzālām sievietēm vai sievietēm premenopauzē, kurām ir olnīcu funkcijas supresija sakarā ar augstāku osteoporozes risku, adjuvanti kopā ar aromatāzes inhibitoriem var izšķirties par bisfosfonātu terapiju.

13 Adjuvantā (profilaktiska, pēcoperācijas) staru terapija

Latvijā staru terapiju veic P. Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā, RAKUS LOC, Daugavpils reģionālā slimnīcā un Liepājas reģionālā slimnīcā. Staru terapiju plāno un uzrauga staru terapeits, plāno medicīnas fizikā un ikdienā ar pacientu strādā radiogrāferi.

Pēc krūti saglabājošas operācijas tiek nozīmēta staru terapija audzēja skartam krūts dziedzerim ar/bez papildus devas audzēja ložai. Atsevišķām pacientēm ar zema riska audzējiem (T1a-1b, hormonpozitīvs, > 60 g.v.) var piedāvāt īso staru terapijas kursu ar lielākam reizes devām (*Accelerated Partial Body Irradiation, APBI*), kur staru terapiju pievada tikai audzēja ložai 2 reizes dienā 5 dienas pēc kārtas. Adjuvantu staru terapiju var neveikt, ja invazīvs audzējs izoperēts veselu audu robežās (R0), pacientei > 70 gadi, audzējs T1N0, un paciente piekrīt 5 gadus pēc kārtas lietot hormonterapiju. Reģionālo limfmezglu (paduses, supra- un infraklavikularo, intramammāro) apstarošana ir indicēta tad, ja ir aizdomas vai dati par metastāzēm attiecīgajos limfmezglos, pretējā gadījumā reģionālos limfmezgļus neapstaro.

Pēc mastektomijas staru terapija tiek pievadīta krūškurvja sienai, mastektomijas rētai un reģionāliem limfmezgliem skartā pusē atkarībā no audzēja lokalizācijas, lieluma un paduses limfmezglu statusa. Adjuvanto staru terapiju var izšķirties neveikt, ja audzējs ir zema riska, ≤ 5

cm, rezekcijas līnijas negatīvas, limfmezgli nav skarti (N0). Staru terapija paduses limfmezgliem +/- supraklavikulāriem un infraklavikulāriem limfmezgliem audzēja skartā pusē tiek pievadīta, ja ir atrasti metastātiski limfmezgli un tie nav pilnībā izoperēti. Pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas un mastektomijas apstarošana indicēta tad, ja pirms neoadjuvantas terapijas bija N+ slimība, vēža šūnas ir atrastas rezekcijas līnijās (R+) vai sākotnējais audzējs bijis liels (T3N0). **Paduses limfmezglu apstarošana** rada risku uz augšējās ekstremitātes limfostāzi, tāpēc tiek nozīmēta tikai pie stingrām indikācijām.

Adjuvantā staru terapija tiek veikta pēc adjuvantās ķīmijterapijas, ja tāda ir plānota. Staru terapijas laikā var rasties blakusorgānu bojājums – staru pulmonīts, sirds muskuļa bojājums, augstāk lokalizētiem audzējiem un pēc mastektomijas ir barības vada apdeguma risks. Lai minimizētu bojājuma risku, jonizējoša starojuma pievade tiek precīzi plānota, ja iespējams, pielieto elpošanas sinhronizētu staru terapiju.

Pirms staru terapijas uzsākšanas staru terapeits pacientiem sniedz informāciju par profilakses pasākumiem. Ādas apdeguma profilaksei rekomendē aizsargājošos krēmus (piem. Bepanthen), pēc dažām nedēļām, kad rodas apdegums, lokāli āda ik dienu ir jāapstrādā ar dzīšanu veicinošiem līdzekļiem (piem., Panthenol putas) līdz staru terapijas kursa beigām un vairākas nedēļas pēc tam. Plaušu bojājuma profilaksei rekomendē elpošanas vingrinājumus, sirds bojājuma profilaksei var rekomendēt Mildronāta lietošanu visas staru terapijas laikā. Svaiga gaisa ekspozīcija – pastaigas vismaz 2 st dienā, ir ļoti svarīgs profilakses pasākums, kas veicina audu dzīšanu un kardiorespiratoras sistēmas orgānu veselību. Ja rodas nopietnākas staru terapijas komplikācijas, tās arstē staru terapeits.

14 Lokāls, lokoreģionāls recidīvs, attālās metastāzes.

14.1 Ārstēšanas taktika ir atkarīga no iepriekš saņemtās terapijas. Taktiku izvēlas multidisciplinārā onkokonsīlijā. Pacientam var piedāvāt plašāku operāciju, ja iepriekš bija veikta krūti saglabājoša operācija, paduses limfadenektomiju, ja ierpeikš tā netika veikta un recidīvs ir paduses limfmezglos. Staru terapija lokāli apsverama gadījumos, ja lokāls recidīvs nav operējams (piem., krūškurvja sienā pēc mastektomijas). Sistēmiska terapija tiek nozīmēta atbilstoši vadlīnijām, tomēr citotoksisko preparātu shēmas un devas pielāgo individuāli. Lokāla un lokoreģionāla recidīva gadījumā ir jāizslēdz arī attālās metastāzes.

14.2 Ja pēc primāras radikālas ārstēšanas vai sākotnēji konstatētas attālās metastāzes, tad pacientiem uzsākama paliatīva terapija. Atkarībā no metastāžu lokalizācijas un audzēja bioloģiskā tipa tā var būt staru terapija lokāli (galvas mts), sistēmiska ķīmijterapija, endokrīnā terapija, bisfosfonātu terapija (kaulu mts), mērķterapija ar dažādiem

medikamentiem. Konstatējot metastātisku slimību, pacientiem uzreiz ir jāsniedz informācija par paliatīvās aprūpes iespējām.

14.2.1 Ja ir atrasta viena vai vairākas attālās metastāzes, tad ir vēlams vismaz viena metastātiska perēkļa biopijas un histoloģiska izmeklēšana ar bioloģisko marķieru IHĶ (ER, PR, HER2 un Ki67) noteikšanu paraugā. Metastāzes bioloģiskie marķieri var atšķirties no primārā audzēja. Salīdzinot biopsiju rezultātus no primārā un metastātiska perēkļa, onkologs-ķīmijterapeits izšķiras par labāko terapijas shēmu.

15 Paliatīva sistēmiska terapija tiek nozīmēta pacientiem ar IV stadijas krūts vēzi. Paliatīvās terapijas mērķis ir slimības un simptomu kontrole, ne izārstēšana. Sistēmiska terapija ir pirmā izvēle metastātiskas slimības gadījumā, tā pagarina pacientu dzīvildzi. Paliatīvā režīmā izvēlas mazāk toksiskas terapijas shēmas. Sistēmiskas terapijas medikamentu izvēli balsta ne tikai uz primārā audzēja morfoloģisko tipu, bet arī uz vismaz vienas metastāzes histoloģijas rezultātiem, ja vien iespējams paņemt biopsiju (**skat. 14.2.1**).

Pirms paliatīvas terapijas uzsākšanas izslēdz kaulu metastāzes (**skat. 9**). Kaulu metastāžu gadījumā tiek uzsākta terapija ar kaulu vielmaiņu modificējošiem medikamentiem (**skat. 18**). Pacienti ar metastātisku un progresējošu krūts vēzi pēc iespējas tiek iesaistīti klīniskos pētījumos ar jaunākiem medikamentiem.

15.1. Paliatīva endokrīnā terapija tiek pielietota, ja audzējs ekspresē hormonreceptorus. Ja slimības progresijas notika pēc jau saņemtās endokrīnās terapijas, tad ir iespējams izvēlēties otrās līnijas endokrīno terapiju ar citiem šīs grupas preparātiem, to kombinācijām. Paliatīvos režīmos un lokāla recidīva gadījumā ir izmantojams Fulvestrants (@Faslodex). Tas ir steroīds estrogēnu receptoru antagonists, ko ievada ik mēnesi intramuskulāro injekciju veidā. Medikamentu lieto monoterapijā un kombinācijās ar ar CDK4/6 inhibitoriem. Tāpat, paliatīvā endokrīnā terapijā izmanto visus ierpeikš pieminētos aromatāzes inhibitorus. Tamoksifēnu. Endokrīnās terapijas laikā premenopauzālām pacientēm veic arī olnīcu supresijas terapiju (**skat. 19**).

15.2. Mērķterapijas preparātu klāsts paliatīvā sistēmiskās terapijas režīmā ir plašāks.

	Nosaukumi	Ievades veids	Indikācijas
HER2 rec. blokatori	Trastuzumabum (@Herceptin)	Šķ., i/v, s/k Šķ., i/v, s/k	Monoterapijā vai kombinācijā metastātiskam

	Pertuzumabum (@Perjeta) Lapatinibum (@Tyverb)	Tab., p/o	HER2 rec. pozitīvam krūts vēzim
CDK4/6 inhibitori	Ribociclibum (@Kisqali)	Tab., p/o	Monoterapijā vai kombinācijā metastātiskam ER un/vai PR + un HER2 rec. negatīvam krūts vēzim
PARP inhibitori	Olaparibum (@Lynparza)	Tab., p/o	<i>BRCA1/2</i> gēna mut. poz. metastātiskam krūts vēzim monoterapijā

15.3. Paliatīva citotoksiskā ķīmijterapijā lieto kopumā tādus pašus medikamentus kā neo- un adjuvantā ķīmijterapijā, tikai pārsvarā monoterapijā, lai izvairītos no lielas toksicitātes. Antraciklīni, taksāni, kapecitabīns un gemcitabīns. Terapija pielietojama galvenokārt, ja ir hormonreceptoru negatīvs audzējs, simptomātiskas viscerālas metastāzes, ja hormonreceptoru pozitīvs audzējs ir rezistents pret endokrīno terapiju. Atsevišķos gadījumos, ja slimība strauji progresē vai ir ļoti izplatīta, lai to ātrāk apturētu, var izšķirties arī par ķīmijpreparātu kombinācijām (AC, EC, Docetaxel + Carboplatin u.c.). Lai pacientiem palīdzētu pēc iespējas ilgāk saglabāt dzīves kvalitāti, cieši tiek monitorēti ārstēšanas blakusefekti un būtu pēc iespējas jānodrošina profilaktiski mēri blakusefektu mazināšanai. Ķīmijterapiju turpina līdz slimības progresijai vai terapijas toksicitātei.

15.4. Paliatīva imūnsupresantu terapija. Imūnsupresantu Everolimus (Afinitor®) pielieto kopā ar endokrīno terapiju kā 2. un tālāko terapijas līniju.

16 Kaulu antirezorbīvā (vielmaiņu modificējošā) terapija

Terapija tiek nozīmēta pacientēm ar kaulu metastāzēm paliācijas nolūkos. Šī terapija neietekmē pacienta dzīvildzi. Terapijā lieto bisfosfonātus (Zometa®, Aclast®) vai Denosumabum (Prolia®, Xgeva®). Pirms uzsākt terapiju ar kaulu metabolism modificējošiem preparātiem, pacientiem ir obligāti jāveic zobu pārbaude un jāevakuē visi dentālās infekcijas perēkļi. Denosumab un bisfosfonāti palēnina kaulu metabolism un palēnina arī kaula spēju uz dzīšanu, tāpēc zobu ārstēšana šo medikamentu lietošanas fonā var novest pie žokļa kaula nekrozes, kas ir ļoti grūti vadāms process. Bisfosfonātus ievada intravenozi, Denosumab zemādā ik 4 nedēļas. Pēta arī režīmus ar medikamentu ievadi ik 12 nedēļas, ir dati par

salīdzināmu efektivitāti. Bisfosfonātu un Denosumab terapijas laikā ir ieteicams lietot D vitamīnu (min 400-800 IU) un kalcija substitūciju (200-1500 mg/d).

Atsevišķos gadījumos bisfosfonātu terapija var tikt nozīmēta adjuvanti kombinācijā ar endokrīno terapiju sievietēm postmenopauzē, lai mazinātu osteoporotisku notikumu risku.

17 Paliatīva staru terapija

Var atsevišķos gadījumos tikt nozīmēta krūts audzējam (izčūlojums, asiņošana, ekzofītiski augošs strutojošs tumors, vai arī attālām metastāzēm – galvas, simptomātiskām kaulu metastāzēm ar lūzumiem vai sāpju sindromu).

18 Paliatīva ķirurģiska operācija

Var tikt veikta pacientēm ar metastātisku krūts vēzi kosmētiskos/paliācijas nolūkos (ādas izčūlojums, asiņošana sāpju sindroms). Operācija ir veicama, ja ir iespējama pilna lokāla audzēja izņemšana, vai simptomi apdraud pacientes dzīvību (smaga asiņošana). Pasaulē aktīvi tiek pētīti slimības iznākumi pacientiem, kas saņēmuši pirmās līnijas paliatīvu ķīmijterapiju ar pozitīvu slimības dinamiku un kuriem sekojoši tika izoperēts vai radikāli apstarots krūts audzējs (ne metastāzes). Dati pagaidām ir pretrunīgi un šādu taktiku vadlīnijas nerekomendē.

19 Olnīcu funkcijas supresija ir nepieciešama, lai mazinātu estrogēnu sintēzi organismā, tādā veidā novēršot hormonatkarīgu ļaundabīgu audzēju šūnu augšanu. Olnīcu funkcijas supresiju var panākt ar luteinizējoša hormona aktivatora (LHRH) analogiem (piem., Goserilinum) vai ķirurģiski, veicot oofarektomiju (olnīcu izņemšanu). Olnīcu funkcijas nomākšanai mūsdienās biežāk izmanto LHRH agonistu injekcijas 1 x mēnesī. Olnīcu funkcijas supresijas terapiju parasti lieto 2-5 gadus.

Bilaterālu salpingooofarektomiju rekomendē sievietēm ar zināmu *BRCA1* gēna mutāciju profilaktiskos nolūkos, lai mazinātu olnīcu un krūts vēža attīstības risku. Profilaktisku bilaterālu salpingooofarektomiju rekomendē veikt līdz 35-40 gadu vecumam (kamēr nav izteikti augsts olnīcu vēža risks).

! Pacientēm, kurām pēc saņemtās krūts vēža (hormonpozitīva) terapijas atjaunojas menstruālais cikls un olnīcu funkcija, nerekomendē hormonaizstājterapiju (HAT) un hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jo tie var izprovocēt slimības aktivāciju. Kontracepcijai ir jāizvēlās barjermetodes. Pacientēm ar hormonnegatīviem audzējiem HAT nav kontrindicēta, bet nav vēlama.

20 Paliatīva aprūpe un simptomātiska terapija ir mokošu sūdzību un simptomu, kas saistīti ar slimības progresiju, profilakse un ārstēšana ar medikamentiem, ierīcēm. Šīs terapijas/aprūpes mērķis ir mazināt ciešanas un uzlabot dzīves kvalitāti, kas īsti neietekmē pacienta dzīvildzi un audzēja kopmasu. Simptomātisko terapiju veic ģimenes ārsts. Nepieciešamības gadījumā ģimenes ārsts var nosūtīt pacientu konsultācijai pie paliatīvās aprūpes speciālista (Latvijā šobrīd ir mazāk nekā 20 šādi speciālisti), algologa, neirologa vai cita speciālista atbilstoši klīniskajai problēmai. Simptomātiska terapija iekļauj arī tādus aspektus, kā barošanas nodrošināšana, skābekļa terapija, izgulējumu profilakse, miega problēmu risinājums, atsāpināšana u.c. Pie paliatīvās aprūpes var pieskaitīt arī kapelāna, psihologa piesaisti ar mērķi rast pacientam dvēselisko komfortu dzīves nobeiguma posmā.

2.1 Novērošana

Mērķis ir laicīgi pamanīt izmaiņas – lokālo recidīvu vai metastātisku slimību, monitorēt terapijas radītus blakusefektus. Novērošana balstās uz regulārās vizītēm pie mammologa un/vai onkologa-ķīmijterapeita ar svaigi veiktiem izmeklējumiem. Vizītes laikā pacientam tiek ievākta anamnēze, tiek veikta fizikāla izmeklēšana, izvērtēti jaunākie izmeklējumi. Pēc radikālās terapijas aktīvāka novērošana ir pirmos 5 gadus, vēlāk novērošana ik gadu. Pacientēm pēc krūts saglabājošas operācijas ik gadu ir jāveic mammogrāfijas izmeklējums un krūts ultrasonogrāfija. Pacientēm Tamoksifēna terapijas laikā ik gadu ir jāveic ginekoloģiska apskate ar ginekoloģisko USG. Ja klīniski rodas aizdomas par metastātisku slimību, jāveic apstiprinoši izmeklējumi.

Pacienti pēc veiktas krūts operācijas ar paduses limfmezglu ekscīziju un saņemtās staru terapijas padusē ir jāvero limfedēmas pazīmes, jo limfedēma var parādīties vairākus mēnešus vai pat gadus pēc ārstēšanas. Limfātiskā drenāža palīdz mazināt limfātisko tūsku ekstremitātē. Rokas mobilitāte var būt ierobežota vairumam pacientu pēc krūts un/vai paduses limfmezglu operācijas, tādus gadījumus pacientus var sūtīt pie fizioterapeita, lai iespējami ātrāk sāktu pleca daļas funkcionālo rehabilitāciju. Ideālā gadījumā fizioterapeitam vajadzētu novērtēt pleca daļas funkcionālo stāvokli jau pirms operācijas.

Metastātiskas slimības gadījumā, kamēr tiek veikta paliatīva terapija, slimības monitorēšana iekļauj regulāras vizītes pie onkologa-ķīmijterapeita ar svaigi veiktiem laboratoriskiem izmeklējumiem un vizuāldiagnostiskiem izmeklējumiem, ko nozīmē onkologs-ķīmijterapeits un/vai staru terapeits, lai izvērtētu nozīmētas terapijas efektu. Pēc kontroles izmeklējumiem tiek noteikta slimības dinamika – pozitīva, stabila, negatīva. Atkarībā no izmeklējumu rezultātiem tiek mainīta, turpināta, vai uz laiku/permanenti pārtraukta terapija.

Pēc pabeigtas paliatīvās terapijas pacienti nonāk ģimenes ārsta uzraudzībā un aprūpē. Slimība mēdz noritēt viļņveidīgi ar pacēlumiem (remisijas) un kritumiem (recidīvi, jaunas metastāzes). Tas biežāk nav atkarīgs no saņemtās terapijas, bet gan slimības dabīgās gaitas.

Dinamiski novērojot pacienti ar metastātisku audzēju stingru algoritmu, cik bieži un kādi izmeklējumi jāveic, nav. Jāvadās pēc klīniskās situācijas un pacientes pašsajūtas un vēlmēm.

2 2 Krūts vēzis vīriešiem ir sastopams reti, vien 1-3% no visiem krūts vēža gadījumiem. Ārstēšanas taktika ir tāda pati kā sievietēm ar krūts vēzi, bet visiem vīriešiem ar krūts vēzi bez izņēmuma būtu jāveic ģenētiska testēšana.

2 3 Krūts vēzis grūtniecības laikā attīstās reti, bet audzēji diagnozes brīdī ir izplatītāki lokāli un agresīvāku gaitu, hormonreceptoru negatīvi un biežāk (30%) HER2 receptoru pozitīvi. Grūtniecības laikā ir svarīga fizikāla izmeklēšana, lai laicīgi noteiktu parādījušās izmaiņas krūtīs. Mammogrāfija grūtniecības laikā ir droša, ja ievēro izmeklējuma laikā aizsardzības pasākumus. Terapijas taktika kopumā ir tāda pati kā ne-grūtniecēm ar krūts vēzi, bet ķīmijterapiju stingri rekomendē nenozīmēt pirmajā grūtniecības trimestrī, to uzsāk otrajā-trešajā trimestrī un individuāli izvērtē riskus. Augļa anomāliju risks grūtniecēm, kas saņem ķīmijterapiju 2.-3. trimestrī ir relatīvi zems (1.3%). Sistēmisku terapiju pārtrauc vismaz 3 nedēļas pirms dzemdībām (līdz 35. Nedēļai). Endokrīnā un staru terapija ir kontrindicēta grūtniecības laikā.

2 4 Pārmantoto BRCA ½ gēnu mutāciju tests ļauj meklēt specifiskas izmaiņas (mutācijas) gēnos, kas palīdz kontrolēt normālu šūnu augšanu un attīstību. Atrodot izmaiņas gēnos BRCA1 vai BRCA2, var ļaut noteikt risku attīstīties krūts vai olnīcu vēzim. BRCA gēnu mutāciju noteikšana nediagnostiķē audzēju – testu veic tikai pacientem, kuru ģimenes ciltsskokā bijuši krūts vai olnīcu vēža gadījumi, kā arī pacientem, kuriem diagnosticēts kāds no šiem audzējiem. Indikācijas testa veikšanai, ja ģimenē (1., 2. pakāpes asinsradinieki):

- ✓ atrasta mutācija BRCA1 un/vai BRCA2 gēnā;
- ✓ diagnosticēts krūts vēzis līdz 30 gadu vecumam;
- ✓ diagnosticēts trīskārši negatīvs krūts vēzis (ER, PR un HER2 negatīvs);
- ✓ līdz 50 gadu vecumam 2 radiniekiem diagnosticēts krūts vēzis;
- ✓ līdz 45 gadu vecumam 3 radiniekiem diagnosticēts krūts vēzis;
- ✓ līdz 50 gadu vecumam 4 radiniekiem diagnosticēts krūts vēzis;
- ✓ jebkurā vecumā kādam no radiniekiem diagnosticēts gan krūts, gan olnīcu vēzis;
- ✓ krūts vēzis diagnosticēts vīrietim;

✓ vienai radniecei konstatēts vairāk kā viens krūts vēzis.

Ja pacients neatbilst kādam no iepriekš minētajiem kritērijiem, ir ļoti neliela iespēja, ka BRCA1 un/vai BRCA2 mutācijas tiks atrastas, jo kopējā populācijā tās sastopamas tikai 2-3 cilvēkiem no 1000. BRCA gēnu mutāciju noteikšana ļauj noteikt vai sieviete ir pakļauta augstākam vēža attīstības riskam. Tas savukārt nepieciešamības gadījumā ļauj veikt preventīvas darbības pirms audzējs ir attīstījies, piemēram: Skrīninga testu veikšana regulārāk un uzsākot agrīnākā vecumā, medikamentu lietošana, mastektomija (krūšu noņemšana), olnīcu izņemšana. Vīriešiem arī šādos gadījumos ieteicams veikt pastiprinātas pārbaudes.

2.5 Informācija pacientam

Krūts vēža agrīnas diagnostikas pamatā ir skrīnings no 50 līdz 69 gadu vecumam, kad tiek veikta valsts apmaksāta mamogrāfija sievietēm bez jebkādam sūdzībām vai simptomiem, kas varētu norādīt uz krūts vēzi. Uz pārējām vecuma grupām attiecas jau mērķtiecīgi izmeklējumi Zaļā koridora ietvaros. Parādoties jebkādam sūdzībām vai pat tikai aizdomām uz krūts veselības problēmām, jāvērsas pie sava ģimenes ārsta vai ginekologa, kurš tad attiecīgi novērtēs situāciju un nosūtīs uz izmeklējumiem. Īpašs atgādinājums ir sievietēm, kurām tuvas asinsradnieces (māte, māsa, meita) jau ir slimojušas ar krūts vēzi, jo tas var norādīt uz lielāku slimības iespējamības risku.

Izskaidrojošo darbu ar pacientu vēl pirms terapijas sākšanas veic:

- 1) Ģimenes ārsts sniedz emocionālu atbalstu, iedrošina apmeklēt speciālistu un klausīt viņa norādēm, mudina un atbalsta pacienta centienus ierobežot taukvielām bagātas un šķiedrvielām nabadzīgas pārtikas lietošanu, uzturēt normālu svaru, ierobežot alkohola lietošanu un smēķēšanu, un regulāri nodoties fiziskām aktivitātēm, ieteikt apmeklēt pacientu psihoemocionālās rehabilitācijas nometnes un grupu nodarbības (www.dzivibaskoks.lv). Tāpat pacientēm iesakāma droša kontracepcija (olvadū nosiešana, intrauterīnā spirāle) vai brīdināmas par hormonu aizstājterapijas lietošanas pārtraukšanu. Tāpat sievietes brīdināmas par iespējamu priekšlaicīgas menopauzes iestāšanos un ar to saistītām sekām un palīdzēšanas iespējām;
- 2) Speciālists - ķirurgs, radiologs terapeits, onkologs ķīmijterapeits informē par gaidāmajām procedūrām, to pamatotību, ilgumu, secību un iespējamām komplikācijām (limfātiskā rokas tūska, sāpes), to profilaksi un ārstēšanu, par iespējām piedalīties klīniskos pētījumos;

Krūts vēzis šobrīd ir viena no labāk ārstējamām onkoloģiskām slimībām, turklāt tās ārstēšanā iespējamās daudzas un dažādas secīgi lietojamas metodes. Vairumā gadījumu krūts vēzis arī labi padodas ārstēšanai, tādēļ ļoti svarīga ir jūsu līdzesība, akurāta ārsta norādījumu

un veselīga dzīves veida ievērošana (uztura kalorāžas mazināšana, alkohola lietošanas ierobežošana, smēķēšanas pārtraukšana, fizisko aktivitāšu vairošana. Nekautrējieties ārstējošam ārstam uzdot jums interesējošu jautājumus, īpaši par sagaidāmām terapijas komplikācijām un to profilaksi un ārstēšanu. Agrīna un lokālizplatīta krūts vēža ārstēšana Latvijā ir valsts apmaksāta. Izņēmums ir konkrēti jaunākie medikamenti, par kuru pieejamību un nepieciešamību tieši jums taujājat savam ārstējošam ārstam vai citam speciālistam.

Krūts vēža ārstēšana Latvijā ir valsts apmaksāts pakalpojums, izņemot dažas tehnoloģijas (atsevišķas pozīcijas rekonstruktīvā ķirurģijā), terapiju ietekmējošus izmeklējumus (dažas ģenētiskas vai molekulārbioloģiskās analīzes) un jaunākos medikamentus (galvenokārt, metastātiskam krūts vēzim). Tā kā Latvijā regulāri mainās valsts apmaksāto pakalpojumu pieejamība, tad par šīm iespējām taujājiet savam ārstējošajam ārstam. Jums tāpat ir svarīgi noskaidrot cik tas maksā, vai tas ir jums noteikti nepieciešams, ko tas jums dos (izārstēs, būtiski pagarinās dzīvi, atvieglos ciešanas) un kādi ir sagaidāmie riski (komplikācijas, blaknes, nepieciešamība atrasties stacionārā u.tml.).

Krūts vēža terapija vairumā gadījumu Latvijā notiek atbilstoši protokolam (konkrēti medikamenti vai to kombinācijas noteiktās situācijās; dažādo terapijas metožu noteikta secība). Pastāv arī personalizētā pieeja, kad terapiju ārstējošais ārsts izvēlas pēc jūsu audzēja rādītājiem individuāli (piemēram, endokrīno terapiju, ja audzēja audos atrasti hormonu receptori).

I-III stadijas gadījumā slimību iespējams pat pilnībā izārstēt, ko diemžēl nevar teikt par IV stadiju. Taču arī šajās situācijās iespējams būtiski un pat ilgstoši pagarināt dzīvi un atvieglot ciešanas. Slimība norisinās viļņveidīgi ar kāpumiem un kritumiem un ne vienmēr tas ir atkarīgs no saņemtās ārstēšanas. Tādēļ rūpīgi ieklausieties sava ārstējošā ārsta rekomendācijās. Jums ir tiesības vērsties pēc papildus viedokļa pie cita speciālista vai pat citā ārstniecības iestādē. Svarīgi, lai lēmums par terapiju būtu ar jums saskaņots un izsvērti pieņemts.